

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 瀬 古 裕 也

主論文 1 編

Predictors of malignancies and overall mortality in Japanese patients with biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease.

Hepatology Research 45;728-738, 2015

審 査 結 果 の 要 旨

非アルコール性脂肪性肝疾患 (NAFLD) はメタボリックシンドロームの肝臓での表現型とされている。NAFLD は肝細胞癌のリスクであることは知られているが、肝細胞癌以外の肝外発癌についての検討はまだ少ない。また、本邦での肝細胞癌、肝外発癌率と発癌に寄与する因子の検討は急務である。さらに海外からは NAFLD の死因について心血管イベント、悪性腫瘍、肝疾患関連死の順に多いとの報告があるが、日本人での長期間の検討はまだない。

申請者は、NAFLD からの肝細胞癌、肝外発癌、予後の検討を行うため単施設、後ろ向き研究を行った。診断方法はゴールドスタンダードとされている肝生検を用い、312 例の多数例にて長期間の縦断的検討を行った。観察期間中に肝細胞癌の発癌を 6 例 (1.9%)、肝外発癌を 20 例 (6.4%) に認め、8 例 (2.6%) が死亡した。肝発癌に寄与する因子として多変量解析にて肝線維化 stage3,4 が抽出された (HR, 12.3, $p=0.012$)。年率発癌率は 0.4% と既報に比べ高値であったが、これには線維化の進行した NASH が多いことなどの背景の差があることが考えられた。肝外発癌は胃癌、肺癌、膵癌、大腸癌、乳癌の順に多かった。肝外発癌に寄与する因子として多変量解析にて IV 型コラーゲン 7s (>5 ng/ml) が抽出された (HR, 1.74; $p=0.022$)。また線維化が軽度 (stage0-2) の 253 例のみの検討でも IV 型コラーゲン 7s 高値群は低値群に比べ有意に肝外発癌率が高かった ($p=0.028$)。死因は 8 例中 6 例が悪性腫瘍によるものであり、心血管イベントは見られなかった。累積生存率は 5 年 98.1%、10 年 92.6% と良好であった。肝外発癌が死因で多いことを反映し、予後に寄与する因子としても IV 型コラーゲン 7s (>5 ng/ml) が抽出された (HR, 3.38; $p=0.024$)。申請者は肝発癌のリスク因子としてはこれまでの報告通り、肝線維化が最も強く寄与するとした。肝外発癌と IV 型コラーゲン 7s との関係については明らかにはされなかったが、微小な癌細胞による基底膜破壊や IV 型コラーゲンによる発癌の可能性につき言及した。また、既報と異なり心血管イベントによる死亡が少なかったことは、患者選択バイアスはあるものの、治療介入により死亡率を抑えられた可能性があることと示唆した。申請者は高度に線維化進展をきたした NAFLD 患者に対しては肝細胞癌スクリーニングを行い、線維化が軽度にもかかわらず IV 型コラーゲン 7s が高値の症例では肝外発癌も含めたサーベイランスが必要であると結論付けた。

以上が本論文の要旨であるが、膨大な NAFLD 患者の中で発癌高リスク群を予測することは重要であり、非侵襲的な方法で発癌サーベイランスの方針を決定できる可能性を明らかにした点で、医学上価値ある研究と認める。

平成 28 年 10 月 20 日

審査委員 教授 田 中 秀 央 ㊞

審査委員 教授 福 井 道 明 ㊞

審査委員 教授 的 場 聖 明 ㊞